

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication :

2 776 189

(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

(21) N° d'enregistrement national :

99 07284

(51) Int Cl⁶ : A 61 K 9/20, A 61 K 31/155

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 09.06.99.

(30) Priorité :

(71) Demandeur(s) : LIPHA Société anonyme — FR.

(43) Date de mise à la disposition du public de la
demande : 24.09.99 Bulletin 99/38.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Ce dernier n'a pas été
établi à la date de publication de la demande.*

(60) Références à d'autres documents nationaux
apparentés : Division demandée le 09/06/99 béné-
ficiant de la date de dépôt du 23/02/98 de la
demande initiale n° 98 02143.

(72) Inventeur(s) : SASLAWSKI OLIVIER, GIET
PHILIPPE, MICHEL DOMINIQUE et HULOT THIERRY.

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire(s) : CABINET LAVOIX.

(54) FORME GALENIQUE A BASE DE METFORMINE A LIBERATION IMMEDIATE OU LIBERATION PROLONGEE
ADMINISTRABLE PAR VOIE ORALE COMPRENANT UN AGENT PROMOTEUR D'ABSORPTION ET
UTILISATION DE CET AGENT PROMOTEUR D'ABSORPTION.

(57) La présente invention concerne une forme galénique
administrable par voie orale permettant une absorption
améliorée par voie transmembranaire ou paracellulaire au
niveau du tractus gastrointestinal d'un principe actif choisi
parmi la metformine et l'un de ses sels pharmaceutique-
ment acceptables, comprenant au moins un tel principe ac-
tif, et au moins un glycéride polyglycolysé en tant qu'agent
promoteur d'absorption en association avec un ou plusieurs
excipients pharmaceutiquement acceptables, ledit glycéride
polyglycolysé présentant un HLB supérieur à 8.

FR 2 776 189 - A1



- L'invention concerne des formes galéniques administrables par voie orale comprenant un ou plusieurs principes actifs hydrophiles ou ionisables dans les milieux physiologiques en association avec un ou plusieurs excipients. Ces formes galéniques sont de préférence des formes solides telles que des comprimés ou des gélules. Les compositions galéniques de l'invention sont particulièrement avantageuses en ce qu'elles permettent une absorption améliorée des principes actifs hydrophiles ou/et ionisables dans les milieux physiologiques, par voie transmembranaire ou paracellulaire, du fait de leur composition en excipients particulière.

10 L'absorption des principes actifs administrés par voie orale a essentiellement lieu par voie transmembranaire ou paracellulaire au niveau des muqueuses du tractus gastrointestinal. Dans le cas des principes actifs hydrophiles ou ionisables dans les milieux physiologiques, l'absorption a majoritairement lieu par voie paracellulaire. De ce fait, la biodisponibilité de ce
15 type de principe actif est très faible, la cinétique d'absorption étant très lente. De nombreux auteurs ont plus précisément étudié la cinétique d'absorption de principes actifs sous forme de sels de calcium et constaté que le transport de ces substances par voie paracellulaire est très limité : il semble que les sels de calcium ont pour effet de refermer les canaux présents entre les cellules et
20 assurant le transport par voie paracellulaire. On se référera par exemple à P. Artursson et C. Magnusson, J. Pharm. Sci., 79, 595, 1990 et S.G. Milton et V.P. Knutson, J. Cell. Physiol., 144, 498, 1990.

L'utilisation de systèmes d'excipients variés comprenant des composés lipidiques ou amphiphiles comme des glycérides hémisynthétiques en vue de
25 promouvoir l'absorption de substances actives a été abondamment illustrée dans la technique. A ce propos, on peut citer les documents suivants de l'état de la technique : WO 93/00891, EP 670 166, WO 95/08 983, WO 94/23 733 et WO 96/21 439. Toutes les formulations de l'art antérieur visent cependant à améliorer la biodisponibilité de substances actives lipophiles. Par ailleurs, les
30 formulations proposées dans le cas de comprimés, de granules ou

microgranules ne permettent pas toujours le contrôle de la cinétique de libération.

Ceci peut se traduire par une augmentation intense de la concentration plasmatique, qui est bien souvent suivie dans le cas de composés présentant une demi-vie courte par une diminution rapide de ces taux qui atteignent des valeurs inférieures au seuil thérapeutique. La multiplication du nombre de prises est alors nécessaire pour maintenir un effet thérapeutique à la médication.

Or, la maîtrise de l'absorption des principes actifs au niveau du tractus gastro-intestinal est un gage d'efficacité de la thérapie engagée. De plus, la modulation de la libération (tout en conservant une absorption optimisée), permet d'assurer une meilleure couverture thérapeutique et d'améliorer la tolérance et l'observance. Ainsi, il est possible de réduire le nombre de prises du médicament et de garantir ainsi l'observance du traitement. Ceci est primordial dans le cas de traitement de troubles ou de pathologies à long terme, voire chroniques.

Les formes galéniques de l'invention permettent à la fois une amélioration de l'absorption des principes actifs hydrophiles et/ou ionisables dans les milieux physiologiques, le contrôle de la cinétique de libération et le maintien du rendement d'absorption, et ceci également dans le cas de formes pharmaceutiques solides, telles que les comprimés, gélules ou microgranules.

Bien que les formes galéniques de l'invention soient particulièrement appropriées pour l'administration de substances actives hydrophiles et/ou ionisables dans les milieux physiologiques, elles conviennent également à l'administration de substances lipophiles.

On notera également que les formes pharmaceutiques de l'invention assurent une excellente reproductibilité des résultats, tout en permettant une maîtrise accrue des vitesses de libération lors de la phase de libération prolongée du principe actif. En utilisant les formes pharmaceutiques de l'invention, il devient possible d'optimiser la mise à disposition des principes actifs dans l'organisme en tenant compte à la fois de la tolérance du sujet pour

le principe actif et des profils pharmacocinétique et métabolique du principe actif.

Les comprimés de l'invention sont par ailleurs avantageux du point de vue de la formulation des principes actifs puisqu'un choix judicieux des excipients conduit à des comprimés fortement concentrés en principes actifs.

L'invention fournit plus précisément des formes galéniques administrables par voie orale comprenant un principe actif hydrophile ou/et ionisable dans les milieux physiologiques, un agent promoteur d'absorption présentant un HLB (valeur de l'équilibre lipophile/hydrophile) supérieur à 8 et un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

Il doit être entendu que les formes galéniques comprenant du captopril en tant que principe actif sont exclues de l'objet de l'invention.

Selon l'invention, l'agent promoteur d'absorption est constitué d'une ou plusieurs substances lipidiques choisies parmi :

- les polysorbates; les éthers de polyoxyéthylène et d'alkyle ; les esters de polyoxyéthylène et d'acides gras ; les acides gras ; les alcools gras ; les acides biliaires et leurs sels avec des cations pharmaceutiquement acceptables ; les esters d'alcanol en C₁-C₆ avec des acides gras ; les esters de polyol avec des acides gras, ledit polyol comprenant de 2 à 6 fonctions hydroxyles ; les glycérides polyglycolysés.

Ces substances lipidiques sont d'origine naturelle ou synthétique, ou bien encore - obtenues par hémisynthèse. Bon nombre d'entre elles sont commercialisées ou facilement préparées à partir de produits commerciaux.

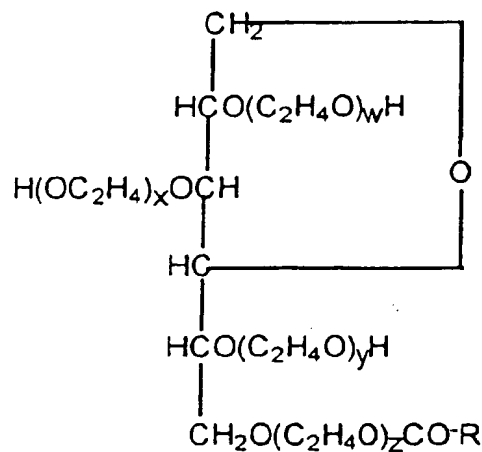
Bien que les inventeurs n'entendent pas se limiter à un quelconque mécanisme d'action, on pense que par action sur la tension de surface des fluides biologiques, ces substances agissent sur les contacts membranaires au niveau des cellules de la muqueuse gastro-intestinale. Quoi qu'il en soit, on pense que l'agent promoteur d'absorption, crée in situ un environnement de lipophilie modifiée.

Les polysorbates sont des esters d'acides gras de sorbitane polyéthoxylé. Le sorbitane polyéthoxylé englobe le sorbitol polyéthoxylé et les anhydrides de

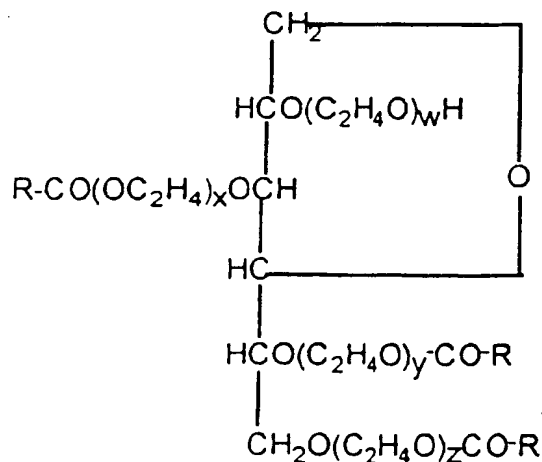
4
sorbitol polyéthoxylés. L'expression "polysorbate" désigne à la fois les mono- et polyesters d'acides gras. De préférence, les polysorbates utilisés selon l'invention sont des mono, di- ou triesters d'acides gras saturés ou insaturés, dans lesquels les acides gras sont de préférence en C₈-C₂₂, mieux encore en C₁₂-C₁₈. On citera plus particulièrement les monolaurate, monopalmitate, mono- et tristéarate, monooléate et monoisostéarate.

De manière préférée, les polysorbates utilisés sont le produit de l'estérification d'acides gras avec le copolymère d'une molécule de sorbitol ou de l'un de ses anhydrides et de 3 à 30 molécules d'oxyde d'éthylène.

10 A titre d'exemple, les formules développées d'un monoester et d'un triester sont données ci-dessous :



monoester de sorbitane polyéthoxylé



5 triester de sorbitane polyéthoxylé

où R est le reste d'un acide gras et x, y, z et w sont des nombres entiers dont la somme varie entre 3 et 30, de préférence entre 4 et 20.

Généralement, on utilisera des polysorbates dont le poids moléculaire
5 varie entre 450 et 2000, mieux encore entre 500 et 1900.

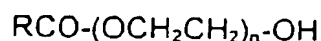
De tels polysorbates sont commercialisés, notamment sous le nom de marque Tween®.

Les éthers de polyoxyéthylène et d'alkyle ont pour formule générale :

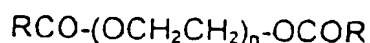


10 dans laquelle x est un nombre entier entre 8 et 22, de préférence entre 12 et 18, et y est un nombre entier de 10 à 60. Parmi ces composés, on peut citer l'éther monocétylique de polyéthylèneglycol, l'éther monolaurylique de polyéthylèneglycol, l'éther monooleylique de polyéthylèneglycol et l'éther monostéarylique de polyéthylèneglycol. Ces composés sont commercialisés,
15 notamment sous le nom de marque Brij®.

Les esters de polyoxyéthylène et d'acide gras sont soit des monoesters d'acide gras de formule :



20 où R représente le reste d'un acide gras et n le degré de polymérisation de la chaîne polyéthoxylée,
soit des diesters d'acide gras de formule :



25 où R et n sont tels que définis ci-dessus,
soit des mélanges de ces monoesters et de ces diesters. Ces composés sont communément préparés à partir des polyéthylèneglycols et des acides gras correspondants.

Les polyéthylèneglycols utilisés comme produit de départ ont des masses moléculaires moyennes variables comprises entre 100 et 7000, de préférence entre 150 et 6000. Les acides gras de départ sont saturés ou insaturés et
30 présentent généralement de 8 à 22 atomes de carbone, mieux encore de 12 à

18 atomes de carbone. Les esters de polyoxyéthylène et d'acide gras sont notamment commercialisés par la Société AKZO-NOBEL.

Les alcools gras utilisables selon l'invention sont saturés ou insaturés, et présentent de préférence de 8 à 22 atomes de carbone, mieux encore de 12 à 18 atomes de carbone.

Les acides gras sont saturés ou insaturés, et présentent de préférence de 8 à 22 atomes de carbone, mieux encore de 12 à 18 atomes de carbone.

Les acides biliaires sont bien connus de l'homme du métier. On peut citer l'acide glycocholique, l'acide taurodésoxycholique en tant qu'acides biliaires préférés. Dans le cadre de l'invention, l'agent promoteur peut comprendre un sel d'acide biliaire obtenu par réaction de cet acide avec une base pharmaceutiquement acceptable. Les sels des métaux alcalins et alcalino-terreux sont particulièrement avantageux, tels que le glycocholate de sodium.

Les esters d'alcanol en C_1 - C_8 avec des acides gras sont également utilisables en tant qu'agent promoteur d'absorption. De manière préférée, les acides gras conduisant à ces esters sont tels que définis ci-dessus.

Les esters de polyol sont obtenus par condensation d'un ou plusieurs acides gras, tels que définis ci-dessus, avec un polyol comprenant 2 à 6 fonctions hydroxyles. Parmi ces esters, ceux obtenus par estérification des glycols, des polyglycérols, du sorbitol ou de ses anhydrides sont particulièrement préférés. En tant que glycol on peut mentionner le propylèneglycol.

Les esters de sorbitol ou de ses anhydrides avec un ou plusieurs acides gras sont les esters d'acide gras de sorbitane, notamment commercialisés sous la marque Span®.

Les glycérides polyglycolysés sont des mélanges de glycérides d'acides gras et d'esters de polyoxyéthylène avec des acides gras. Dans ces mélanges, les acides gras sont saturés ou insaturés en C_8 - C_{22} , par exemple en C_8 - C_{12} ou C_{16} - C_{20} . Les glycérides sont soit des mono-, bi- ou triglycérides ou des mélanges de ceux-ci dans des proportions quelconques. Des glycérides

pölyglycolysés sont commercialisés notamment par la Société Gattefossé sous les noms de marque Labrafil®, Labrasol® et Gelucire®.

Selon l'invention, il est essentiel que l'agent promoteur d'absorption ait un HLB supérieur à 8. De préférence, le HLB est supérieur à 10; mieux encore, il
5 varie entre 12 et 16. Il doit être entendu que lorsque l'agent promoteur d'absorption est constitué d'un mélange de plusieurs substances lipidiques, c'est le mélange de ces substances qui doit présenter un HLB supérieur à 8.

Les formes galéniques préférées de l'invention sont celles pour lesquelles l'agent promoteur d'absorption comprend au moins un glycéride
10 polyglycolysé, et notamment au moins un glycéride polyglycolysé présentant un HLB compris entre 12 et 16.

De façon avantageuse, l'agent promoteur d'absorption comprend, en association avec un ou plusieurs glycérides polyglycolysés, un ester de sorbitane avec un ou plusieurs acides gras. A titre d'illustration, l'agent
15 promoteur d'absorption consiste en un mélange d'un ou plusieurs glycéride(s) polyglycolysé(s) et d'un ester de sorbitane avec un acide gras en C_8 - C_{22} , de préférence un acide gras en C_{16} - C_{20} présentant également un HLB compris entre 12 et 16. Parmi les esters de sorbitane préférés, on peut citer les monolaurate de sorbitane, trilaurate de sorbitane, monoisostéarate de sorbitane,
20 monopalmitate de sorbitane, monostéarate de sorbitane, sesqui-isostéarate de sorbitane, sesqui-oléate de sorbitane, trioléate de sorbitane et tristéarate de sorbitane.

Des exemples particulièrement intéressants sont :

- un promoteur d'absorption constitué de Gelucire®44/14 ;
- 25 - un promoteur d'absorption constitué d'un mélange de Gelucire®44/14 et de Labrasol® ;
- un promoteur d'absorption constitué d'un mélange de Gelucire® 44/14, de Labrasol® et d'un ester de sorbitane avec un acide gras insaturé en C_{16} - C_{20} , tel que le trioléate de sorbitane.

On notera que les substances lipidiques constituant l'agent promoteur d'absorption peuvent également jouer le rôle de lubrifiant, d'agent mouillant, d'agent épaississant ou de plastifiant.

Ainsi, le monostéarate de glycéryle et le palmitostéarate de glycéryle
5 présentent un bon pouvoir lubrifiant. Le monooléate de glycéryle et les esters d'acide gras du sorbitane polyéthoxylé jouent le rôle d'agent mouillant et les acides gras et alcools gras en C₁₆-C₂₀ (acide stéarique, alcool cétylique), le palmitostéarate de glycérol et plus généralement certains glycérides d'acide gras parmi les monoglycérides, les diglycérides et les triglycérides sont
10 également des épaississants. De façon analogue, les triglycérides à chaîne moyenne ou courte fonctionnent comme plastifiants.

Enfin, les esters d'acide gras et de sorbitane (commercialisés par exemple sous le nom de Span®) et les esters d'acide gras de sorbitane polyéthoxylé (commercialisés par exemple sous le nom de Tween®) peuvent
15 être utilisés comme additifs pouvant être incorporés dans la matrice semi-solide de remplissage de gélules.

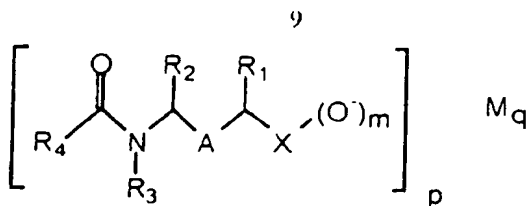
Les formes galéniques de l'invention visent plus particulièrement à améliorer l'absorption de principes actifs hydrophiles et/ou ionisables dans les milieux physiologiques répondant à au moins l'une des définitions suivantes :

20 (A) les principes actifs comprenant au moins une et généralement deux fonctions choisies parmi les fonctions acide carboxylique, acide sulfonique, acide phosphorique, acide phosphonique, acide phosphinique, et phénol sous forme libre ou ionisée avec des cations pharmacologiquement acceptables ;

(B) les principes actifs comprenant au moins une et généralement deux
25 fonctions choisies parmi les fonctions acide sulfonique, acide phosphorique, acide phosphonique et acide phosphinique sous forme libre ou ionisée avec des cations pharmacologiquement acceptables ;

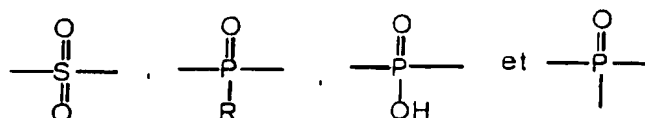
(C) les principes actifs sous forme de sels de calcium ;

(D) les principes actifs qui ont pour formule (I)



dans laquelle

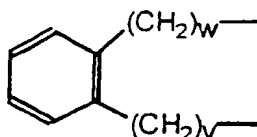
X est choisi parmi :



5 R étant un radical alkyle en C₁-C₇,

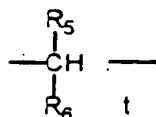
R₁, R₂, R₃ sont choisis parmi l'hydrogène et un radical alkyle en C₁-C₇,

A représente un groupement de formule :



avec v et w = 0, 1, 2

10 ou un groupement de formule



R₅, R₆ étant choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène, un radical alkyle en C₁-C₇, un radical aryle ayant de 6 à 14 atomes de carbone et un radical hétéroaryle choisi parmi furyle, thiényle et thiazolyle, les radicaux aryle et hétéroaryle pouvant porter 1 à 3 substituants choisis parmi un groupe alkyle en C₁-C₇, un halogène ou un groupe trifluorométhyle, et t = 1-3,

15 R₄ est choisi parmi l'hydrogène, un radical alkyle en C₁-C₇, un radical CF₃, un radical aryle ayant de 6 à 14 atomes de carbone et un radical hétéroaryle choisi parmi furyle, thiényle et thiazolyle, les radicaux aryle et hétéroaryle pouvant
20 porter 1 à 3 substituants choisis parmi un groupe alkyle en C₁-C₇, un halogène ou un groupe trifluorométhyle,

10

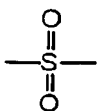
M représente un métal monovalent (Na, K, Li) ou un métal divalent (Ca, Mg, Sr, Zn),

m = 1 ou 2,

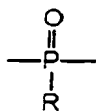
p = 1-2 et q = 1-2, p et q étant tels que la neutralité électrique du sel soit assurée.

Parmi ceux-ci on préfère notamment :

- ceux pour lesquels X =



- ceux pour lesquels X =



- les composés suivants :

3-acétylamino-1-propanesulfonate de calcium (ou acamprosate de calcium)

3-(2-(méthyl)propanoylamino)-propanesulfonate de calcium

3-(2-(méthyl)propanoylamino)-propanesulfonate de magnésium

3-(butanoylamino)-propanesulfonate de calcium

3-(butanoylamino)-propanesulfonate de magnésium

3-(acétylamino)-pentanesulfonate de calcium

3-(pentanoylamino)-propanesulfonate de calcium

3-(benzoylamino)-propanesulfonate de calcium

3-(benzoylamino)-propanesulfonate de magnésium

3-(acétylamino)-propanesulfonate de strontium

3-(2-(méthyl)propanoylamino)-propanesulfonate de zinc

3-(2-(méthyl)propanoylamino)-propanesulfonate de strontium

3-(3-(méthyl)propanoylamino)-propanesulfonate de calcium

3-(3-(méthyl)butanoylamino)-propanesulfonate de magnésium

3-(2,2-(diméthyl)propanoylamino)-propanesulfonate de calcium

3-(2,2-(diméthyl)propanoylamino)-propanesulfonate de magnésium

- 3-(acétylamino)-2-méthyl-propanesulfonate de calcium
- 3-(acétylamino)-3-méthyl-propanesulfonate de calcium
- 3-(acétylamino)-3-méthyl-propanesulfonate de magnésium
- 3-(acétylamino)-1-méthyl-propanesulfonate de calcium
- 5 3-(acétylamino)-2-phényl-propanesulfonate de calcium
- 2-(2-acétylaminométhyl)-phénylméthanesulfonate de calcium
- N-(méthyl-3-(acétylamino)-propanesulfonate de calcium
- (3-(acétylamino)-propyl)-éthyl-phosphinate de calcium
- 3-(acétylamino)-2-diméthyl-propanesulfonate de calcium
- 10 3-(trifluorométhylcarbonyl)-propanesulfonate de calcium ;

(E) les principes actifs qui sont des guanidines ou des guanylguanidines tels que la metformine ou l'un quelconque de ses sels pharmaceutiquement acceptables et notamment le chlorhydrate de metformine ;

(F) les principes actifs qui sont des sels pharmacologiquement
15 acceptables d'amines primaires, secondaires et tertiaires, tels que des chlorhydrates, bromhydrates, maléates, acétates, succinates, propionates, fumarates et oxalates ;

(G) les principes actifs qui, sous forme libre ou ionisée avec les cations ou les anions pharmacologiquement acceptables présents dans les milieux
20 physiologiques, présentent une solubilité supérieure à 100 g, de préférence supérieure à 250 g par litre ;

(H) les principes actifs qui, sous forme libre ou ionisée avec les cations ou les anions pharmacologiquement acceptables présents dans les milieux physiologiques, présentent un coefficient de partage D (octanol/eau) vérifiant la
25 relation $\log_{10}D < 0$, de préférence $\log_{10}D < -0,5$, mieux encore $\log_{10}D < -20$.

Le coefficient de partage D est déterminé de façon classique en utilisant la technique "des flacons agités".

Une quantité de produit connue est introduite dans un récipient contenant de l'octanol et de l'eau à part égale (100 ml d'eau ; 100 ml d'octanol ; la quantité
30 de principe actif étant d'environ 10^{-3} M). Le mélange est agité jusqu'à ce que le produit atteigne son état d'équilibre entre les deux phases. Les phases sont

ensuite séparées. Le dosage du produit peut être réalisé dans les deux phases par diverses méthodes connues et adaptées à la nature du principe actif (spectrométrie, techniques chromatographiques). Le coefficient de partage D est donné par l'équation :

5 $\text{Log } D = \log (\text{Coct}/\text{C aq})$

où Coct : concentration du principe actif dans la phase octanolique;

 C aq : concentration du principe actif dans la phase aqueuse.

En tant que principes actifs particulièrement préférés, on citera la metformine et l'acamprosate ainsi que leurs sels pharmacologiquement acceptables.

Les sels pharmacologiquement acceptables sont ceux couramment utilisés dans la technique. Les sels de métaux alcalins et alcalino-terreux en sont des exemples.

La quantité de principe actif présente dans les formes galéniques de l'invention varie entre 0,001 et 95% en poids, préférentiellement entre 0,01 et 90 %, mieux encore entre 0,1 et 90 %.

Suivant l'effet désiré, l'homme du métier incorporera dans les compositions galéniques de l'invention une quantité plus ou moins importante de l'agent promoteur d'absorption. Dans le cas général, le rapport du ou des principes actifs à l'agent promoteur d'absorption est compris entre 0,001 et 10, par exemple entre 0,01 et 10.

Les formes galéniques de l'invention peuvent se présenter sous une forme solide de type comprimé ou gélule.

Lorsque la forme galénique est un comprimé, le rapport du ou des principes actifs à l'agent promoteur d'absorption est compris entre 1 et 10.

Lorsque la forme galénique est une gélule, le rapport du ou des principes actifs à l'agent promoteur d'absorption est compris entre 0,1 et 2.

Les comprimés selon l'invention peuvent comprendre en combinaison avec l'agent promoteur d'absorption un ou plusieurs excipients additionnels de façon à obtenir des comprimés mono- ou polyphasiques. L'homme du métier choisira ces excipients en fonction des propriétés finales souhaitées, de

l'application envisagée ou de façon à pallier un inconvénient lié au procédé de fabrication des comprimés.

Ces excipients se trouvent notamment parmi les catégories suivantes : les diluants, liants, lubrifiants, antioxydants, colorants, édulcorants, aromatisants et acidulants, les agents mouillants, les agents hydrophilisants tels que le sorbitol et les cyclodextrines, les agents osmotiques tels que le mannitol, les correcteurs de pH, les agents stabilisants tels que le tréhalose et le mannitol, les adsorbants, les agents chélatants et séquestrants et les excipients de pelliculage gastrorésistants du type de l'acétylphthalate de cellulose et des polyméthacrylates.

A titre d'exemple on peut choisir l'un quelconque des diluants suivants ou bien une combinaison d'entre eux : le carbonate de calcium, le sulfate de calcium, le saccharose, les dextrates, la dextrine, le dextrose, le phosphate dicalcique dihydraté, le kaolin, le carbonate de magnésium, l'oxyde de magnésium, la maltodextrine, la cellulose, la cellulose microcristalline, le sorbitol, les amidons, l'amidon prégélatinisé, le talc, le phosphate tricalcique et le lactose.

Parmi les liants on peut citer : la gomme arabique, la gomme adragante, la gomme guar, l'acide alginique, l'alginate de sodium, la carboxyméthylcellulose sodique, la dextrine, la gélatine, l'hydroxyéthylcellulose, l'hydroxypropylcellulose, le glucose liquide, le silicate de magnésium et d'aluminium, la maltodextrine, la povidone, l'amidon prégélatinisé, l'amidon et la zéïne.

Les lubrifiants sont des glidants (tels que la silice colloïdale anhydre, le trisilicate de magnésium, le silicate de magnésium, la cellulose, l'amidon, le talc ou le phosphate tricalcique) ou bien des adhérents antifricition (tels que le stéarate de calcium, les huiles végétales hydrogénées, la paraffine, le stéarate de magnésium, le polyéthylèneglycol, le benzoate de sodium, le laurylsulfate de sodium, l'acide fumarique, l'acide stéarique ou le stéarate de zinc et le talc).

Comme exemples d'antioxydants, l'homme du métier peut sélectionner l'un quelconque des composés suivants : l'acide ascorbique, le palmitate

d'ascorbyle, l'acide fumarique, le gallate de propyle, l'ascorbate sodique et le métabisulfite sodique, l'alphatocophérol, l'acide malique, butylhydroxytoluène (BHT) et butylhydroxyanisol (BHA).

Des agents mouillants préférés sont :

- 5 • le docusate de sodium, et le laurylsulfate de sodium, qui sont des tensioactifs anioniques;
- le chlorure de benzalkonium, le chlorure de benzéthonium, et le cétrimide, qui sont des agents tensioactifs cationiques;
- 10 • le poly(alcool vinylique) et les sorbitanes, qui sont des agents tensioactifs non-ioniques.

Parmi les correcteurs de pH, on compte les acidifiants du type de l'acide citrique, de l'acide chlorhydrique, de l'acide lactique, et de l'acide tartrique, ainsi que les alcalinisants du type de la monoéthanolamine, de la diéthanolamine et de la triéthanolamine, du citrate de potassium, du bicarbonate de sodium, du

15 citrate de sodium dihydraté.

Des exemples d'adsorbants sont la bentonite, la silice colloïdale anhydre, le kaolin, le silicate de magnésium et d'aluminium, la cellulose microcristalline, et la cellulose.

A titre d'agents chélatants et séquestrants, on peut utiliser l'acide

20 citrique monohydraté, l'acide édétique, le phosphate disodique, le phosphate monosodique, le citrate de potassium, l'acide tartrique, et le citrate de sodium dihydraté.

Les quantités de ces additifs sont celles habituellement mises en oeuvre dans la technique. De façon générale, le liant peut représenter de 0,5 à 25 % en

25 poids, mieux encore, de 2 à 5 % en poids du comprimé.

Les lubrifiants sont de préférence incorporés à ce comprimé à raison de 0,01 à 10 % en poids.

A titre indicatif, la quantité d'excipients de pelliculage gastrorésistant varie entre 0,5 et 9 % en poids du comprimé.

30 Ces comprimés pourront être nus, mais préférentiellement pelliculés. Le pelliculage envisagé permettra de pallier une saveur désagréable en effectuant

un masquage de goût. Il pourra participer à la modification de la libération du principe actif et/ou de l'agent promoteur. Un pelliculage gastrorésistant permettra d'éviter toute libération au niveau de l'estomac, un pelliculage plus hydrophobe et insensible aux variations de pH contribuera plus à rallonger la cinétique de dissolution. En fonction du rôle attribué au pelliculage l'homme du métier pourra choisir l'agent filmogène parmi les catégories suivantes : dérivés de la cellulose comme l'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC), l'éthylcellulose, l'acétophtalate de cellulose, l'acétopropionate de cellulose, le trimelliate de cellulose, les polymères et copolymères de l'acide méthacrylique et ses dérivés.

10 L'agent filmogène peut être additionné de :

- plastifiants (comme des polyoxyéthylènes glycols de haut poids moléculaire, esters de polyacides (tels que l'acide citrique ou l'acide phtalique)
- charges (comme le talc, des oxydes de métaux comme l'oxyde de titane)
- colorants choisis parmi ceux utilisables et agréés par les industries pharmaceutique et alimentaire.

15 Les comprimés de l'invention sont préparés de façon conventionnelle par un procédé incluant des étapes de granulation puis de compression. Plus précisément le procédé de fabrication objet de l'invention comprend les étapes consistant à :

- 20 a) préparer un granulé d'une substance active à partir d'un mélange pulvérulent de la substance active, auquel aura été ajouté l'agent promoteur d'absorption de préférence sous forme liquide, des agents modifiant la cinétique de dissolution, un agent liant et tout autre excipient que l'homme du métier jugera nécessaire. Le granulé formé est appelé phase interne.
- 25 b) préparer le cas échéant un mélange pulvérulent, dit phase externe comportant par exemple des agents de cohésion, des glidants, des lubrifiants.
- c) associer par mélange les phases interne et externe. On notera que l'ensemble des constituants de la phase externe peut être ajouté et mélangé aux excipients de la phase interne lors de la préparation du granulé prêt à
- 30 comprimer.
- d) former le comprimé par compression du mélange.

L'étape (a) implique la granulation de poudres de particules amorphes ou cristallisées. Cette granulation est mise en oeuvre de façon connue en soi et, par exemple, par un procédé par voie humide.

Le procédé de granulation comprend cinq étapes essentielles: (i) le mélange à sec des différents constituants, (ii) le mouillage, (iii) la granulation proprement dite, (iv) le séchage, puis (v) le calibrage.

Le mélange à sec consiste à mélanger les excipients pulvérulents entrant dans la composition du granulé.

Le mouillage consiste à additionner au mélange pulvérulent des différents constituants, un liquide de mouillage qui peut être de l'eau, ou une solution aqueuse ou organique de liant ou un alcool. Ceci est réalisé dans un mélangeur-malaxeur de type pétrin, planétaire, à meules, à projection ou à tourbillonnement ou un mélangeur granulateur de type rapide.

A l'étape (a), le liquide de mouillage approprié est l'eau ou un alcool ou une solution aqueuse ou organique de liant, ainsi que préconisé de façon générale dans la technique.

Selon un mode de réalisation particulièrement préféré, on utilise pour la granulation, l'agent promoteur d'absorption en tant que liquide de mouillage.

Le séchage peut être réalisé en étuve, ou dans un sécheur à lit d'air fluidisé, ou par micro-ondes.

Selon un mode de réalisation préféré de l'invention, le calibrage est effectué par passage sur une grille d'ouverture de maille comprise entre 0,5 et 1,5 mm, de préférence entre 0,8 et 1,5 mm.

Une valeur préférée de l'ouverture de maille est de 1,25 mm

Néanmoins, l'invention n'entend pas se limiter à la mise en oeuvre d'un procédé de granulation par voie humide. Ainsi, l'homme du métier pourra également utiliser les autres procédés de granulation existants, tels que le procédé de granulation par voie sèche.

La dernière étape de compression (étape d) sur machine alternative ou rotative, conduit à la formation du comprimé.

- Les formes galéniques de l'invention peuvent se présenter sous la forme de gélules de gélatine ou tout autre matériau de substitution, monolithiques, mono ou polyphasiques. Le contenu de la gélule est une matrice de type semi-solide. Dans cette matrice, le principe actif peut être présent sous forme dissoute ou bien en suspension. Ladite matrice comprend l'agent promoteur d'absorption décrit ci-dessus, le principe actif et éventuellement un ou plusieurs excipients additionnels choisis parmi ceux décrits ci-dessous afin de conférer à la préparation les propriétés souhaitées ou en vue de pallier les inconvénients liés au processus de préparation des gélules.

10

Les excipients additionnels pouvant être incorporés dans la matrice semi solide en association avec le mélange d'agents promoteurs d'absorption, rentrent dans les catégories suivantes.

- Les agents mouillants parmi lesquels figurent les phospholipides comme les dérivés de phosphatidylcholine ou phosphatidyléthanolamine plus connus sous la dénomination de lécithines naturelles ou purifiées
- Les tensioactifs anioniques, comme les alkylsulphonates de sodium (comme le laurylsulfate de sodium ou le docusate de sodium), les tensioactifs cationiques comme les ammoniums quaternaires (comme le chlorure de benzalkonium ou le chlorure de benzéthonium ou le cétrimide)
- Les agents épaississants de types lipidiques, parmi lesquels figurent les huiles végétales (huiles de coton, de sésame, d'arachide) et les dérivés de ces huiles (huiles hydrogénées comme l'huile de ricin hydrogénée, le béhénate de glycérol).
- Les agents épaississants de types cireux comme les cires naturelles de carnauba ou d'abeilles, les cires synthétiques comme les cires esters cétyliques.
- Les agents épaississants de types amphiphiles comme les polymères d'oxyde d'éthylène (polyoxyéthylène glycol de haut poids moléculaire entre 4000 et 100000) ou les copolymères d'oxyde d'éthylène et de propylène (poloxamers).

30

- Les agents épaississants de types cellulose (dérivés hémisynthétique de cellulose, hydroxypropylméthylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxyméthylcellulose, de haut poids moléculaire et haute viscosité, gomme) ou tout autre polysaccharide comme l'acide alginique.
- Les agents épaississants de type polymérique comme les polymères d'acides acryliques (comme les carbomères),
- Les agents épaississants de type minéral comme la silice colloïdale, la bentonite.
- Les agents antioxydants, comme l'acide ascorbique, le palmitate d'ascorbyle, l'acide fumarique, l'ascorbate sodique, le métabisulfite de sodium.

On notera que les agents épaississants peuvent être ajoutés au mélange d'agents promoteurs à raison de 0,1 pour 1 à 10 pour 1. Le ratio existant entre le mélange d'agents promoteurs et le mélange d'agents épaississants détermine directement pour un même principe actif la cinétique de dissolution de ce dernier.

Les gélules monolithiques de l'invention sont préparées de façon conventionnelle par un procédé incluant une phase de préparation de matrice semi-solide suivie d'un coulage en gélule.

Plus précisément la matrice semi solide est préparée par dispersion sous agitation du principe actif dans le mélange des différents excipients. L'utilisation d'un chauffage annexe du récipient de mélange peut être nécessaire pour maintenir à l'état liquide ou semi-pâteux ce mélange d'excipients jusqu'à la phase de coulage en gélule.

De plus, il peut être envisagé de couler successivement dans la même gélule plusieurs matrices semi-solides, se différenciant l'une de l'autre par leurs compositions en principe actif et/ou en excipients, ceci permettant des libérations de type immédiate et prolongée ajustable en fonction de critères pharmacocinétiques.

Enfin le procédé de fabrication peut être complété le cas échéant, par un scellage de la gélule par banderollage ou tout autre système équivalent.

- On remarquera également, que la forme gélule peut être remplacée par une forme capsule molle de gélatine ou tout autre matériau de substitution. Toutes les indications citées plus haut pour la gélule, tant en terme de composition que de préparation de la matrice semi-solide restent applicables dans ce cas.

Les formes galéniques de l'invention peuvent se présenter sous la forme de microgranules qui peuvent être conditionnées sous une dose unitaire telle qu'une gélule, un cachet ou un sachet, voire un flacon. Dans ce cas, les microgranules sont obtenus en associant au principe actif et à l'agent promoteur d'absorption un ou plusieurs excipients choisis dans les catégories suivantes :

- Des diluants, comme le carbonate de calcium, le sulfate de calcium dihydraté, le saccharose, le lactose, les dextrans, la dextrine, le dextrose, le phosphate dicalcique dihydraté, le kaolin, le carbonate de magnésium, l'oxyde de magnésium, la maltodextrine, la cellulose microcristalline, le sorbitol, le manitol, les amidons, le talc, le phosphate tricalcique.
- Des agents épaississants de types lipidiques, parmi lesquels figurent les huiles végétales (huiles de coton, de sésame, d'arachide) et les dérivés de ces huiles (huiles hydrogénées comme l'huile de ricin hydrogénée, le béhénate de glycérol).
- Les agents épaississants de types cireux comme les cires naturelles de carnauba ou d'abeilles, les cires synthétiques comme les cires esters cétyliques.
- Les agents épaississants de types amphiphiles comme les polymères d'oxyde d'éthylène (polyoxyéthylène glycol de haut poids moléculaire entre 4000 et 100000) ou les copolymères d'oxyde d'éthylène et de propylène (poloxamers).
- Les agents épaississants de types cellulosiques (dérivés hémisynthétique de cellulose, hydroxypropylméthylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxyméthylcellulose, de haut poids moléculaire et haute viscosité, gomme,) ou tout autre polysaccharide comme l'acide alginique.

- Les agents épaississants de types polymériques comme les polymères d'acides acryliques (comme les carbomers),
- Les agents épaississants de types minéral comme la silice colloïdale, la bentonite.
- 5 • Les agents antioxydants, comme l'acide ascorbique, le palmitate d'acorbyle, l'acide fumarique, l'ascorbate sodique, le métabisulfite de sodium.
- Les mélanges effervescent font partie des agents susceptibles d'être incorporés dans les microgranules. Ces mélanges sont composés d'une part de carbonates de métaux alcalins ou alcalino terreux ou du carbonate de glycine sodique, et d'autre part d'acides organiques comme l'acide citrique ou
10 l'acide tartrique. Des polymères de type cellulosique (hydroxypropylméthylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxyméthylcellulose, de haut poids moléculaire et haute viscosité) ou tout autre polyolosite comme l'acide alginique ou de type polyacryliques (carbomers)
15 peuvent être associés. Cette association permet d'obtenir des microgranules présentant une bonne flottabilité dans les milieux biologiques.

Ces microgranules pourront être nus, mais sont préférentiellement pelliculés. Le pelliculage envisagé permettra de pallier une saveur désagréable en effectuant un masquage de goût. Il pourra participer à la modification de la
20 libération du principe actif et/ou de l'agent promoteur. Un pelliculage gastrorésistant permettra d'éviter toute libération au niveau de l'estomac, un pelliculage plus hydrophobe et insensible aux variations de pH contribuera plus à rallonger la cinétique de dissolution. En fonction du rôle attribué au pelliculage l'homme du métier pourra choisir l'agent filmogène parmi les
25 catégories suivantes : dérivés de la cellulose comme l'hydroxypropylméthylcellulose, l'éthylcellulose, l'acétophtalate de cellulose, l'acétopropionate de cellulose, le trimelliate de cellulose, les polymères et copolymères de l'acide méthacrylique et ses dérivés. L'agent filmogène sera additionné de :

- 30 • plastifiants (comme des polyoxyéthylènes glycols de haut poids moléculaire, esters de polyacides comme l'acide citrique ou l'acide phthalique)

- -de charges (comme le talc, des oxydes de métaux comme l'oxyde de titane)
- de colorants choisis parmi ceux utilisables et agréés par les industries pharmaceutique et alimentaire.

Le taux de pelliculage peut varier de 2 à 25 % du poids des
5 microgranules nus, préférentiellement de 4 à 20 % et plus préférentiellement de 5 à 20 %.

De plus, il peut être envisagé de remplir la même gélule avec différents types de microgranules, se différenciant les uns des autres par leurs compositions en principe actif et/ou un agent promoteur d'absorption et/ou en
10 ~~excipients, ou même associer des microgranules nus et pelliculés,~~ ceci permettant d'ajuster la cinétique de libération du principe actif.

Les microgranules sont préparés de façon conventionnelle par un procédé incluant, une incorporation du mélange d'agents promoteurs
15 d'absorption, avec le mélange pulvérulent des autres excipients et du ou des principes actifs dans un mélangeur à haute vitesse, suivie d'une nucléation d'un grossissement et d'une sphéronisation.

En ce qui concerne la phase de pelliculage, elle est réalisée de manière conventionnelle par pulvérisation d'une suspension d'agent filmogène et
20 d'additifs sur une masse de microgranules en mouvement dans une turbine ou plus avantageusement dans un appareil à lit d'air fluidisé.

La mise en gélules des microgranules ou de leur mélange se fait de manière conventionnelle avec une remplisseuse. Pour cette dernière opération l'incorporation d'additifs tels que des glidants, des lubrifiants, voire des diluants
25 peut s'avérer nécessaire. L'homme du métier pourra choisir l'un ou l'autre de ces composés parmi les exemples cités dans les paragraphes correspondants vus plus haut.

On notera que les microgranules peuvent avoir une taille comprise entre 0.1 et 3 mm, préférentiellement entre 0.2 et 2 mm et plus préférentiellement
30 entre 0.3 et 1.5 mm.

- De plus l'obtention de comprimés à partir des microgranules précédents est envisageable. Dans ce cas, la cohésion des comprimés pourra être assurée grâce à l'addition d'autres microgranules ou d'un granulé préparé de manière conventionnelle avec les excipients conventionnellement utilisés à cette fin.

5 De façon à contrôler facilement la cinétique de libération du principe actif, il est souhaitable d'incorporer aux formes galéniques de l'invention un ou plusieurs des constituants suivants :

- du palmitostéarate de glycérol ;
- une huile de ricin hydrogénée ;
- 10 - du béhénate de glycérol ; ou
- de l'acide stéarique.

L'adjonction de dérivés polymériques pourra également être envisagée dans cette optique.

En tant que substance polymérique appropriée on peut citer les
15 celluloses hémisynthétiques de haut poids moléculaire, les carbomères comme les acides polyacryliques, les polymères et copolymères de l'acide méthacrylique et ses dérivés.

Les exemples proposés dans la suite illustrent plus avant l'invention. Il y
20 sera fait référence aux figures 1 à 9.

Par mesure de simplification, l'ensemble des formulations décrites ci-après sont dosées à 500 mg de principe actif.

Dans les exemples suivants, le principe actif est l'acamprosate de calcium (ou acétylhomotaurinate de calcium) désigné ACA dans la suite.

25 Précirol® et Précirol ATO5® sont du palmitostéarate de glycérol commercialisé par la Société Gattefossé.

Compritol® est du béhénate de glycérol commercialisé par la Société Gattefossé.

Méthocel K15M® est de l'hydroxypropylcellulose commercialisée par la
30 Société Colorcon.

Eudragit RS 30D® est un copolymère d'ester de l'acide acrylique et d'esters de l'acide méthacrylique, à faible teneur en groupes ammonium disponible auprès de la Société Röhm.

5 Exemple 1

Gélule contenant une matrice semi solide, assurant une libération immédiate du principe actif.

Les constituants pour la préparation de la matrice semi-solide à libération immédiate ont été utilisés dans les proportions suivantes (en poids) :

10	• ACA	54 %
	• Gélucire 44/14®	45 %
	• Lécithine de soja	1 %

Les excipients sont fondus à une température supérieure à leur point de fusion, leur mélange est homogénéisé, puis le principe actif est incorporé. Le
15 mélange est coulé dans des gélules de taille 00, en quantité suffisante.

Exemple 2

Profil de dissolution des gélules fabriquées selon le mode opératoire de l'exemple 1

20 Les profils de dissolution des gélules fabriquées à l'exemple précédent ont été déterminés après dosage par chromatographie liquide à haute performance.

Les gélules à tester sont introduites dans des réacteurs préalablement remplis chacun d'un litre d'eau distillée, à 37 °C et muni d'un système de
25 régulation de la température et d'un système d'agitation efficace.

Pendant toute l'expérience le réacteur est maintenu sous agitation à 37 °C.

A des intervalles de temps réguliers t, des échantillons du milieu contenu dans le réacteur sont prélevés, filtrés sur membrane de porosité 0,45µm (Millex
30 HA, en acétate de cellulose) et analysés en chromatographie liquide à haute performance (CLHP) avec une détection en spectrophotométrie UV.

Conditions d'analyse par CLHP.

- Colonne d'une longueur de 10 cm et d'un diamètre intérieur de 4,6 mm, remplie de particules de 5µm de silice octadécylsilylée
- Phase mobile : Solution de perchlorate de tétrabutylammonium à 341,9 mg dans 1000 ml d'un mélange eau/acétonitrile : 95/5
- La détection est effectuée en spectrophotométrie UV à 200 nm.

La quantité q de principe actif présente dans l'échantillon est déterminée par comparaison avec la surface du pic obtenu dans les mêmes conditions avec une solution de référence de concentration connue. Un calcul simple permet de remonter à la quantité totale de principe actif libéré dans le réacteur à l'instant t .

Le profil de dissolution de la gélule est obtenu en portant sur une courbe les quantités calculées de principe actif (exprimées en pourcentage de la dose nominale) en fonction du temps. (Voir figure 1).

Exemple 3

Gélules contenant une matrice semi solide, assurant une libération immédiate du principe actif.

Le tableau ci-dessous donne la composition pondérale de chacune des gélules

Composition	Gélule 3.1	Gélule 3.2	Gélule 3.3	Gélule 3.4	Gélule 3.5	Gélule 3.6
ACA	47%	47%	51 %	51 %	51 %	50 %
Gélucire 44/14 [®]	39%	39%	30 %	28 %	25 %	30 %
Labrasol [®]	13%	-	18%	20%	23%	18%
PEG 400	-	13%	-	-	-	-
Trioléate de sorbitane	-	-	-	-	-	2%
Lécithine de soja	1%	1%	1%	1%	1%	-
HLB	14	14	14	14	14	13,5

Le mode opératoire est le même que celui de l'exemple 1.

Exemple 4

Gélules contenant une matrice semi solide, assurant une libération prolongée du principe actif.

Le tableau ci-dessous donne la composition pondérale de chacune des gélules

10

Composition	Gélule 4.1	Gélule 4.2
ACA	54 %	54 %
Gélucire 44/14 [®]	32 %	22.5 %
Précirol [®]	13%	22.5%
Lécithine de soja	1%	1%

→ p.a.

- glycérine polyglycolysée

= polyméthacrylate de méthyle

= agent mouillant
(phospholipide)

E rev 2.

Le mode opératoire est le même que celui de l'exemple 1.

15

Exemple 5

Gélules contenant une matrice semi solide, assurant une libération prolongée du principe actif.

Le tableau ci-dessous donne la composition pondérale de chacune des gélules.

20

Composition	Gélule 5.1	Gélule 5.2	Gélule 5.3	Gélule 5.4	Gélule 5.5
ACA	54 %	54 %	54 %	54 %	54 %
Gélucire 44/14 [®]	38 %	36 %	34 %	32 %	29 %

26

Précirrol [®]	7%	9%	11%	13%	16%
Lécithine de soja	1%	1%	1%	1%	1%

Le mode opératoire est le même que celui de l'exemple 1.

Les profils de dissolution obtenus pour ces gélules en appliquant la méthode analytique de l'exemple 2 sont donnés à la figure 2.

5

Exemple 6

Gélules contenant une matrice semi solide, assurant une libération immédiate prolongée du principe actif.

Des gélules ont été remplies à la fois avec une matrice obtenue selon l'exemple 1 et une matrice obtenue selon l'exemple 4, gélule 4.5. Le rapport pondéral de la matrice de l'exemple 1 à la matrice de l'exemple 4 est 1:2.

Exemple 7

Gélules remplies de microgranules pour la libération immédiate du principe actif.

Les constituants pour la préparation des microgranules à libération immédiate ont été utilisés dans les proportions pondérales suivantes :

Composition	Gélule 7.1	Gélule 7.2	Gélule 7.3
ACA	50 %	75 %	85 %
Gélucire 44/14 [®]	16 %	14 %	15 %
Lactose	34 %	11 %	-

Le principe actif pulvérulent et l'excipient sont introduits dans un mélangeur de type rapide. Après des phases de fusion de l'excipient, puis de nucléation suivies du grossissement des granules, ces derniers sont sphéronisés.

Le profil de dissolution obtenu pour la gélule 7.2 en appliquant la méthode analytique de l'exemple 2 est donné à la figure 3.

Exemple 8

Gélules remplies de microgranules pour la libération immédiate du principe actif.

Les constituants pour la préparation des microgranules à libération immédiate ont été utilisés dans les proportions suivantes (en poids) :

- | | |
|-------------------|------|
| • ACA | 85 % |
| • Gélucire 50/13® | 15 % |

Le procédé de fabrication ayant servi à la fabrication des microgranules de l'exemple 7 a été également utilisé dans cet exemple ci

Exemple 9

Gélule remplie de microgranules pour la libération prolongée du principe actif.

Les constituants pour la préparation des microgranules à libération immédiate ont été utilisés dans les proportions suivantes (en poids) :

- | | |
|--------------|------|
| • ACA | 25 % |
| • Précirrol® | 18 % |
| • Lactose | 57% |

Le procédé de fabrication ayant servi à la fabrication des microgranules de l'exemple 7 a également été utilisé dans cet exemple ci.

Le profil de dissolution obtenu pour cette gélule en appliquant la méthode analytique de l'exemple 2 est donné à la figure 4.

Exemple 10

Gélules remplies de microgranules pour la libération prolongée du principe actif.

Les constituants pour la préparation des microgranules à libération prolongée ont été utilisés dans les proportions pondérales suivantes :

- Composition	Gélule 10.1	Gélule 10.2	Gélule 10.3
ACA	75 %	75 %	75 %
Gélucire 50/13 [®]	7%	3.5%	1%
Compritol [®]	7%	10.5%	13%
Lactose	11%	11%	11%

Le procédé de fabrication ayant servi à la fabrication des microgranules de l'exemple 7 a également été utilisé dans cet exemple ci.

Les profils de dissolution obtenus pour ces gélules en appliquant la méthode analytique de l'exemple 2 sont donnés à la figure 5.

Exemple 11

Gélules remplies de microgranules à flottabilité élevée.

Les constituants pour la préparation de ces microgranules ont été utilisés dans les proportions pondérales suivantes :

- ACA 50 %
- Gélucire 44/14[®] 9 %
- Précirol ATO 5[®] 9%
- Methocel K15 M[®] 15 %
- Ac. Citrique 4%
- Bicarbonate de Na 8%
- Lactose 5%

Le procédé de fabrication ayant servi à la fabrication des microgranules de l'exemple 7 a été également utilisé dans cet exemple ci.

Exemple 12

Gélules remplies de microgranules pour la libération prolongée du principe actif.

29

- Les constituants pour la préparation des microgranules à libération prolongée ont été utilisés dans les proportions suivantes :

- ACA 74 %
- Gélucire 44/14[®] 13 %
- 5 • Eudragit RS 30D[®] 9%
- Talc 3 %
- Citrate de triéthyle 1%

La fabrication se décompose en deux étapes :

10 Les microgranules obtenus à l'exemple 7.3 ont été pelliculés en utilisant la suspension d'agent filmogène suivante,

- Suspension d'Eudragit RS 30 D[®] 250 g
- Talc 22.50 g
- Citrate de triéthyle 11.25 g
- 15 • Eau distillée 260 g

L'opération de pelliculage est réalisée dans un appareil à lit d'air fluidisé.

Exemple 13

Gélules remplies de microgranules pour la libération prolongée du
20 principe actif.

Les constituants pour la préparation des microgranules à libération prolongée ont été utilisés dans les proportions pondérales suivantes :

Composition	Gélule 13.1	Gélule 13.2	Gélule 13.3
ACA	80 %	74 %	66 %
Gélucire 44/14 [®]	14%	13%	12%
Ethylcellulose	6%	13%	22%

25

La fabrication se décompose en deux étapes :

Les microgranules obtenus à l'exemple 7.3 ont été pelliculés en utilisant la suspension d'agent filmogène suivante,

- Surelease® (Suspension aqueuse d'éthylcellulose) 300 g
- Eau distillée 200 g

L'opération de pelliculage est réalisée dans un appareil à lit d'air fluidisé.

Les profils de dissolution obtenus pour ces gélules en appliquant la méthode analytique de l'exemple 2 sont donnés à la figure 6.

Exemple 14

Gélules remplies de deux types de microgranules pour la libération immédiate et prolongée du principe actif.

Les constituants pour la préparation des microgranules à libération immédiate et prolongée ont été utilisés dans les proportions suivantes :

ACA	78 %
Gélucire 44/14®	14%
Ethylcellulose	8%

Les gélules ont été réalisées par remplissage d'un mélange de microgranules nus (obtenus dans l'exemple 7.3) et des microgranules pelliculés (obtenus dans l'exemple 13.2). Le rapport pondéral du microgranule de l'exemple 7.3 au microgranule de l'exemple 13.2 est 40:60.

Le profil de dissolution obtenu pour cette gélule en appliquant la méthode analytique de l'exemple 2 est donné à la figure 7.

Exemple 15

Comprimés pour la libération immédiate et prolongée du principe actif.

Les constituants pour la préparation des comprimés pour la libération immédiate et prolongée ont été utilisés dans les proportions pondérales suivantes :

Composition	Comprimé 15.1	Comprimé 15.2	Comprimé 15.3	Comprimé 15.4
ACA	50 %	50 %	50 %	50 %

- Gélucire 44/14 [®]	10%	10%	10%	10%
Compritol [®]	20%	20%	10%	10%
Cellulose microcristalline	9 %	14 %	19 %	24 %
Povidone	10 %	5 %	10 %	5 %
Stéarate de Mg	1%	1%	1%	1%

Le principe actif est introduit dans un mélangeur granulateur rapide, la gélucire fondue est ajoutée sous agitation.

Le Compritol[®], la povidone et la cellulose microcristalline sont ensuite additionnés à ce mélange pulvérulent qui est mis sous agitation. Le liquide de mouillage, de l'eau purifiée, est ensuite ajouté jusqu'à obtention de grains bien formés et d'agglomérats.

Puis l'ensemble est séché (étuve ou lit d'air fluidisé) et calibré sur une grille d'ouverture de maille 1.25 mm.

Le grain sec est introduit dans un mélangeur granulateur rapide, puis le stéarate de magnésium est ajouté.

Le grain lubrifié est comprimé sur une machine rotative équipée par exemple de poisons oblongs.

Les profils de dissolution obtenus pour ces comprimés en appliquant la méthode analytique de l'exemple 2 sont donnés à la figure 8.

Exemple 16

Comprimés pour la libération immédiate et prolongée du principe actif.

Les constituants pour la préparation de ces comprimés ont été utilisés dans les proportions pondérales suivantes :

Composition :

Noyau nu

ACA	50 %
Gélucire 44/14 [®]	10%
Compritol [®]	10%

-	Cellulose	
	microcristalline	19 %
	Povidone	10 %
	Stéarate de Mg	1%

Pelliculage

	HPMC	64%
	PEG 4000	15%
	Talc	21%

Le procédé de fabrication comporte deux étapes ; La réalisation des noyaux nus est effectuée comme dans l'exemple 15, elle est suivie d'un pelliculage en turbine par pulvérisation d'une suspension.

5

Exemple 17

Comprimés pour la libération immédiate prolongée du principe actif.

Les constituants pour la préparation de ces comprimés ont été utilisés dans les proportions pondérales suivantes :

10

Composition

Noyau nu

-	ACA	47.5 %
	Gélucire 44/14®	9.5%
	Compritol®	9.5%
	Cellulose	
	microcristalline	18 %
	Povidone	9.5 %
	Stéarate de Mg	1%
	Talc	5%

Pelliculage

-	HPMC	64%
	PEG 4000	15%
	Talc	21%

Le procédé de fabrication comporte deux étapes ; La réalisation des noyaux nus est effectuée comme dans l'exemple 15, elle est suivie d'un pelliculage en turbine par pulvérisation d'une suspension

3 Le profil de dissolution obtenu pour ce comprimé en appliquant la méthode analytique de l'exemple 2 est donné à la figure 9.

Exemple 18

10 Action de différents agents ou mélanges d'agents promoteurs sur la perméabilité de l'acétylhomotaurinate de calcium, dans le modèle cellulaire Caco-2.

15 Une solution d'acamprosate marqué au carbone 14, de concentration connue, est déposée dans le compartiment apical d'une chambre de diffusion de type Grass Sweetana, qui comporte un second compartiment dit baso latéral, séparé du premier par un insert supportant une culture confluente monocellulaire de cellules épithéliales d'endothélium d'adénocarcinome de colon humain lignée Caco-2.

20 Des prélèvements sont effectués à des intervalles réguliers au niveau du second compartiment baso latéral. La concentration en acamprosate est déterminée par scintigraphie. Un calcul simple permet d'obtenir le coefficient de perméabilité apparente (Papp). La solution d'acamprosate est additionnée de différents agents ou mélanges d'agents promoteurs, à des conditions variables.

25 L'influence de ces agents sur le coefficient de perméabilité apparente (Papp) a été mesurée. Les résultats expérimentaux sont regroupés dans le tableau suivant où les valeurs du coefficient de perméabilité apparente (Papp) sont exprimées en cm/s.

Action des agents promoteurs d'absorption :
Coefficient de Perméabilité Apparente

Catégorie d'Agent Promoteur d'absorption	Néant	Gélucire			PEG	Ac Gras	Labrafil	Glyco-cholate de Na	Polysorbate
Type		44/14	37/02	4000	Capriq.	Capryl.	1944 cs	80	
Conc. (% m/v)		0,10 1,0 5,0	1 5	1 5	0,25 0,25	0,25	1,0 5,0	0,2 0,05 0,50 5,0	
Papp (10 ⁻⁷ cm/s)									
Moyenne (n=6)	24,0	152,0 618,6 1030	47,0 55,8	58,5 12,3	63,6 94,3	61,1 206,0	114 27,6 186,0 409,0		
Ecart type	1,1	12,9 21,1 216,0	9,2 9,4	30,7 1,2	11,0 17,6	28,4 33,1	11,9 1,8 56,5 106,0		

- **Exemple 19**

Augmentation de la biodisponibilité de l'acétylhomotaurinate de calcium chez le chien beagle, par l'intermédiaire d'une forme orale à libération immédiate

La biodisponibilité relative de l'acétylhomotaurinate de calcium a été déterminée après administration de différentes formulations orales à libération immédiate, et comparativement à une formulation de référence : comprimés gastrorésistants à 333 mg

Protocole :

L'étude a été effectuée sur 5 chiens de race Beagle. Le jour de l'administration, les chiens à jeun depuis la veille ont successivement, reçu à une semaine d'intervalle, par voie orale une des formes galéniques suivantes:

Formulation	Dose d'Acamprosate par unité (mg)	Nombre d'unité administrées
Formulation de référence (1)	333	2
Comprimé de référence additionné de 100 mg de glycocholate de sodium (2)	333	2
Gélule à matrice semi-solide de l'exemple 1	500	1
Comprimé flottant à 500 mg (3)	500	1
Gélule de microgranules à libération immédiate de l'exemple 7.1	500	1

(1) Composition unitaire des comprimés de référence 1

Noyaux

• Acamprosate	333 mg
• Crospovidone	10 mg
• Cellulose microcristalline	100 mg
• Silicate de magnésium	30 mg
• Glycollate d'amidon	10 mg
• Silice colloïdale	3 mg
• Stéarate de magnésium	7 mg

36

Pelliculage

- Eudragit L 30D 27,9 mg
- Talc 6,5 mg
- Propylène glycol 4,2 mg

5

*(2) Composition unitaire des comprimés additionnés de glycolate de sodium 2**Noyaux*

- Acamprosate 333 mg
- glycocholate de sodium 100 mg
- 10 • Crospovidone 10 mg
- Cellulose microcristalline 100 mg
- Silicate de magnésium 30 mg
- Glycollate d'amidon 10 mg
- Silice colloïdale 3 mg
- 15 • Stéarate de magnésium 7 mg

Pelliculage

- Eudragit L 30D 27,9 mg
- Talc 6,5 mg
- 20 • Propylène glycol 4,2 mg

(3) Composition unitaire des comprimés flottant à 500 mg.

- Acamprosate 500 mg
- Hydroxypropylméthylcellulose 550 mg
- 25 • Povidone 80 mg
- Cellulose microcristalline 80 mg
- Bicarbonate de sodium 250 mg
- Talc 7 mg
- Stéarate de magnésium 6 mg

30

Des prélèvements sanguins ont été réalisés juste avant l'administration, puis 0,5; 1; 2; 3; 4; 5; 6; 8 et 24 heures après l'administration. A partir de ces prélèvements, le dosage plasmatique de l'acamprosate a été effectué par chromatographie en phase gazeuse/spectrométrie de masse (GC/MS). Puis, pour chaque forme administrée, les paramètres pharmacocinétiques suivants ont été déterminés :

35

Valeur maximale d'acamprosate plasmatique (C_{max}), Aire sous la courbe des concentrations plasmatiques (AUC), biodisponibilité relative de la forme orale testée (F), établie suivant la formule :

$$F = \frac{\text{Dose}(\text{référence}) \times \text{AUC}(\text{testée})}{\text{dose}(\text{testée}) \times \text{AUC}(\text{référence})}$$

Les paramètres pharmacocinétiques moyens observés pour chacune des formes testées sont reportés dans le tableau ci-dessous :

Formulation	C max (ng/ml)	F _(ref.666mg) (%)
Formulation de référence 2 comprimés à 333mg	17 593	100
2 comprimés à 333mg additionnés de 100 mg de glycocholate de sodium	7921	68
Gélule à matrice semi-solide de l'exemple 1	16 935	138
Comprimé flottant à 500 mg	15072	138
Gélule de microgranules à libération immédiate de l'exemple 7.1	19543	146

Tableau 1 : Paramètres pharmacocinétiques moyens d'acamprosate observés chez le chien beagle après administration orale unique de différentes formes galéniques à libération immédiate versus la forme de référence.

Conclusion :

Les formes gélule à matrice semi-solide de l'exemple 1 et gélule remplie de microgranules à libération immédiate de l'exemple 7.1 permettent une augmentation d'environ 40 % de la biodisponibilité relative de l'acétyl-homotaurinate de calcium.

Exemple 20

Augmentation de la biodisponibilité de l'acétylhomotaurinate de calcium chez le chien beagle, par l'intermédiaire d'une forme orale à libération prolongée.

- La biodisponibilité relative de l'acétylhomotaurinate de calcium a été déterminée après administration de différentes formulations orales à libération prolongée, et comparativement à deux formulations de référence : comprimés gastrorésistants à 500 mg et une formulation en gélules à libération immédiate (exemple 1). De plus la comparaison des taux plasmatiques à 6 et 24 heures pour toutes les formes testées a été réalisée.

Protocole : L'étude a été effectuée sur 6 chiens de race Beagle. Le jour de l'administration, les chiens à jeun depuis la veille ont successivement, reçu, à une semaine d'intervalle, par voie orale une des formes galéniques suivantes :

Formulation	Dose par unité (mg)	Nombre d'unités administrées
Reference 1 : Comprimé gastro résistant (1)	500	2
Reference 2 : Gélule à matrice semi solide libération immédiate Exemple 1	500	1
Comprimé matriciel à libération prolongée Exemple 15.3	500	1
Gélule à matrice semi-solide à libération prolongée Exemple 4.1	500	1
Gélule à matrice semi-solide à libération prolongée Exemple 4.2	500	1
Gélule de microgranules Exemple 14	500	1

(1) Composition unitaire des comprimés 500 mg gastro-résistants

Noyaux

15	• Acamprosate	500 mg
	• Crospovidone	15 mg
	• Cellulose microcristalline	150 mg
	• Silicate de magnésium	45 mg
	• Glycollate d'amidon	15 mg
20	• Silice colloïdale	4,5 mg
	• Stéarate de magnésium	10,5 mg

Pelliculage

25	• Eudragit L 30D	31,1 mg
	• Talc	7,2 mg
	• Propylène glycol	4,5 mg

Des prélèvements sanguins ont été réalisés juste avant l'administration, puis 0,5; 1; 2; 3; 4; 5; 6; 8 et 24 heures après l'administration. A partir de ces prélèvements le dosage plasmatique de l'acamprosate a été effectué selon une méthode LC/MS. Puis pour chaque forme administrée, les paramètres pharmacocinétiques suivants ont été déterminés :

Valeur maximale d'acamprosate plasmatique (C_{max}), les taux plasmatiques à 6 heures ($C(6h)$) et à 24 heures ($C(24h)$), Aire sous la courbe des concentrations plasmatiques (AUC), biodisponibilité relative de la forme orale testée (F), établie suivant la formule :

$$F = \frac{\text{Dose (référence)} \times \text{AUC (testée)}}{\text{Dose (testée)} \times \text{AUC (référence)}}$$

Résultats :

Les paramètres pharmacocinétiques moyens observés pour chacune des formes testées sont reportés dans le tableau ci-dessous

Moyenne	C_{max} (ng/ml)	Frel. (%)	C (6h)	C (24h)
Reference 2 : Gélule à matrice semi solide libération immédiate Exemple 1	20868	100	3433	69
Gélule de microgranules Exemple 14	12448	67	2448	32
Comprimé matriciel à libération prolongée Exemple 15.3	20753	99	3916	261
Gélule à matrice semi-solide à libération prolongée Exemple 4 1	19175	111	4471	82
Gélule à matrice semi-solide à libération prolongée Exemple 4 2	9363	64	3470	99

Tableau 2 : Paramètres pharmacocinétiques moyens d'acamprosate observés chez le chien beagle après administration orale unique de différentes formes galéniques à libération modifiée versus une forme immédiate.

Conclusions :

La forme comprimé matriciel (exemple 15.3) et la forme gélule semi-solide (exemple 4.1), permettent un maintien, voire une augmentation de la biodisponibilité relative de l'acamprosate, et de plus les taux observés respectivement à 6 h et 24 h sont supérieurs à ceux observés pour la gélule de référence : exemple 1.

Exemple 21

Evaluation de la biodisponibilité relative, des paramètres pharmacocinétiques et de la tolérance de deux formes d'acamprosate versus la forme de référence (2 x 500 mg) après administration unique par voie orale. Etude en ouvert et en cross-over chez 18 hommes de sexe masculin volontaires sains.

La biodisponibilité relative de deux formes galéniques contenant 500 mg d'acétylhomotaurinate de calcium, a été évaluée chez l'homme, comparativement à une formulation de référence contenant elle aussi 500 mg mais dont 2 unités de prises ont été administrées.

Résumé de l'étude :

A 18 sujets sains, de sexe masculin, d'origine caucasienne, âgés de 18 à 45 ans, il a été administré de manière aléatoire, à une semaine d'intervalle, les produits suivants

- Un produit de référence R : 2 comprimés gastrorésistants, à libération immédiate dosés à 500 mg. (à jeun)
- Un comprimé F dit « flottant », dosé à 500 mg (non à jeun)
- Une gélule G à matrice semi-solide dosée à 500mg : Exemple 1 (à jeun)

Composition unitaire des comprimés 500 mg gastro-résistants : R

Noyaux

• Acamprosate	500 mg
• Crospovidone	15 mg
• Cellulose microcristalline	150 mg
• Silicate de magnésium	45 mg
• Glycollate d'amidon	15 mg

41

- Silice colloïdale 4,5 mg
- Stéarate de magnésium 10,5 mg

Pelliculage

5

- Eudragit L 30D 31,1 mg
- Talc 7,2 mg
- Propylène glycol 4,5 mg

10 *Composition unitaire des comprimés flottant à 500 mg : F*

- Acamprosate 500 mg
- Hydroxypropylméthylcellulose 550 mg
- Povidone 80 mg
- Cellulose microcristalline 80 mg
- 15 • Bicarbonate de sodium 250 mg
- Acide citrique 100 mg
- Talc 7 mg
- Silice colloïdale 3,2 mg
- 20 • Stéarate de magnésium 6 mg

Des prélèvements sanguins ont été réalisés aux temps suivants :

0 - 0,5 - 1 - 1,5 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 8 - 10 - 12 - 14 - 16 - 24 - 36 - 48 et 72 heures

Les échantillons ont été dosés selon une méthode par chromatographie
25 gaz-liquide couplée à la spectrométrie de masse avec détection par
fragmentométrie de masse).

A partir des taux plasmatiques obtenus, les variables suivantes ont été
calculées :

- l'aire sous la courbe (AUC),
- 30 • la concentration plasmatique maximale (C_{max}),
- le temps pour obtenir la concentration plasmatique maximale (T_{max}) de
l'acamprosate.
- La biodisponibilité relative (F) obtenue grâce à l'équation suivante :

$$F = \frac{Dose(reff\acute{e}rence) \times AUC(test\acute{e}e)}{dose(test\acute{e}e) \times AUC(reff\acute{e}rence)}$$

35

Résultats :

L'ensemble des paramètres pharmacocinétiques observés pour les cinétiques moyennes est reporté dans le Tableau 3 :

Moyenne CV %	Dose mg	Tmax (h)	Cmax (ng/ml)	C24 (ng/ml)	F (%)
Référence R	1000	4,3	248	60	100
Comprimé flottant F	500	3,4	278	28	121
Gélule G	500	1,1	1725	29	274

5 Tableau 3 : Paramètres pharmacocinétiques moyens observés après administration orale unique de différentes formes orales immédiates d'Acamprosate à 16 sujets volontaires sains jeunes.

Conclusion :

10

La formulation en gélule à matrice semi-solide permet d'obtenir un pic plasmatique plus important ce qui traduit une potentialisation de l'absorption qui entraîne par là même un accroissement de la biodisponibilité d'un facteur 2,74 par rapport à une formulation en comprimé gastro résistant classique.

15

REVENDICATIONS

1 - Forme galénique administrable par voie orale permettant une absorption améliorée par voie transmembranaire ou paracellulaire au niveau du tractus gastrointestinal d'un principe actif choisi parmi la metformine et l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, comprenant au moins un tel principe actif, et au moins un glycéride polyglycolysé en tant qu'agent promoteur d'absorption en association avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables, ledit glycéride polyglycolysé présentant un HLB supérieur à 8.

2 - Forme galénique selon la revendication 1, caractérisée en ce que le principe actif est le chlorhydrate de metformine.

3 - Forme galénique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'agent promoteur d'absorption présente un HLB supérieur à 10 et de préférence compris entre 12 et 16.

4 - Forme galénique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'agent promoteur d'absorption comprend ledit glycéride polyglycolysé en association avec un composé choisi parmi :

- les polysorbates; les éthers de polyoxyéthylène et d'alkyle; les esters de polyoxyéthylène et d'acides gras ; les acides gras; les alcools gras; les acides biliaires et leurs sels avec des cations pharmaceutiquement acceptables; les esters d'alcanol en C₁-C₆ avec des acides gras; les esters de polyol avec des acides gras, ledit polyol comprenant de 2 à 6 fonctions hydroxyles; et leurs mélanges.

5 - Forme galénique selon la revendication 4, caractérisé en ce que l'agent promoteur d'absorption comprend ledit glycéride polyglycolysé en association avec un ester de sorbitane et un ou plusieurs acides gras.

6 - Forme galénique selon la revendication 5, caractérisée en ce que l'agent promoteur d'absorption consiste en un mélange d'un ou plusieurs glycérides polyglycolysés et d'un ester de sorbitane avec un acide gras saturé ou insaturé en C₈-C₂₂, de préférence un acide gras en C₁₀-C₁₄.

7 - Forme galénique selon l'une quelconque des revendications précédentes; caractérisée en ce que le rapport pondéral du principe actif à l'agent promoteur d'absorption est compris entre 0,001 et 10.

8 - Forme galénique selon la revendication 7 qui est un comprimé dans lequel le rapport pondéral du principe actif à l'agent promoteur d'absorption est compris entre 1 et 10.

9 - Forme galénique selon la revendication 7 qui est une gélule dans laquelle le rapport pondéral du principe actif à l'agent promoteur d'absorption est compris entre 0,1 et 2.

10 - Forme galénique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre un agent permettant le contrôle de la cinétique de libération du principe actif choisi parmi les palmitostéarates de glycérol, les béhénates de glycérol, les huiles de ricin hydrogénées et leurs mélanges.

11 - Utilisation d'un glycéride polyglycolysé en tant qu'agent promoteur d'absorption dans la préparation d'une forme pharmaceutique administrable par voie orale, pour améliorer l'absorption par voie transmembranaire ou paracellulaire au niveau du tractus gastrointestinal d'un principe actif choisi parmi la metformine et l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

12 - Utilisation selon la revendication 11, caractérisée en ce que l'agent promoteur d'absorption est tel que défini à l'une quelconque des revendications 3 à 6.

13 - Utilisation selon la revendication 11 ou 12, caractérisée en ce que le principe actif est tel que défini à la revendication 2.

14 - Utilisation selon l'une quelconque des revendications 11 à 13, caractérisée en ce que le rapport pondéral du principe actif à l'agent promoteur d'absorption est compris entre 0,01 et 10.

15 - Procédé de préparation d'une forme galénique selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 sous la forme d'un comprimé comprenant (i) une première étape de préparation, par voie humide, d'un granulé d'une substance active à partir d'un mélange pulvérulent de la substance active et des différents excipients, et (ii) une seconde étape de compression, ledit procédé

étant caractérisé en ce que l'agent promoteur d'absorption est utilisé pendant l'étape (i) en tant que liquide de mouillage.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.